

Adrénomédulline (AM), vascularisation sanguine et lymphatique : nouveau concept dans le développement et la régulation

Les mammifères possèdent deux systèmes vasculaires distincts : un réseau vasculaire sanguin essentiel à la délivrance d'oxygène et de nutriments, et un réseau vasculaire lymphatique, lequel permet le retour du fluide extracellulaire et des protéines vers la circulation sanguine ainsi que la coordination de la réponse immunitaire.

Le système vasculaire sanguin se développe dans un premier temps, en coordination avec le développement du tissu cardiaque et le sang afin d'assister la croissance embryonnaire. Dans un deuxième temps nous assistons au développement du système vasculaire lymphatique en milieu de gestation, période qui correspond à la maturation du système cardiovasculaire et à l'augmentation de la force hémodynamique (1). Bien que les vaisseaux sanguins et lymphatiques soient souvent considérés comme deux systèmes distincts avec très peu de relation fonctionnelle ou de régulation, des études menées récemment sur un peptide amidé, l'Adrénomédulline (AM), chez des souris génétiquement modifiées ont pu démontrer de fortes relations moléculaires et physiologiques entre ces deux entités vasculaires.

Dissection de la fonction de l'AM grâce à des études génétiques :

En 2001 le groupe de Caron et al. démontre que la délétion du gène de l'AM par recombinaison homologue est létale chez la souris en milieu de gestation avec l'apparition d'anomalies vasculaires importantes, d'un œdème sévère, d'altérations cardiaques et d'une paroi artérielle fragilisée (2). Dans le même temps, le groupe de Shindo et al. rapporte sur un modèle proche la présence d'une hémorragie diffuse associée à des altérations structurales des vaisseaux sanguins avec l'apparition de rares oedèmes (3).

Dans le but de mieux comprendre le rôle biologique de l'AM, des travaux de manipulation génétique ont été menés par ces deux groupes de recherche permettant d'obtenir de nouvelles données quant au rôle de l'AM et ses récepteurs CRLR et RAMP2 (4, 5). D'une façon remarquable, alors que les deux groupes rapportent des phénotypes très concordants :

- 1/ les embryons déficients en AM, RAMP2, ou CRLR développent un œdème sévère et meurent en milieu de gestation ;
- 2/ les vaisseaux de ces souris déficientes montrent des altérations ultrastructurelles ;
- 3/ et enfin l'AM régule la réponse des cellules endothéliales *in vitro*.

Ils parviennent cependant à des interprétations différentes quant aux mécanismes à l'origine de ces phénotypes.

Fritz-Six et al. (4) rapportent que la délétion de l'AM, du CRLR et de RAMP2 a comme conséquence un œdème cutané massif avec une létalité des souris en milieu de gestation. Ce groupe décrit un déficit dans le développement du système vasculaire lymphatique caractérisé par un retard de croissance de ce dernier dans la région du cou (sac lymphatique jugulaire), région où apparaissent les premiers vaisseaux lymphatiques à partir de précurseurs endothéliaux veineux. L'analyse ultrastructurelle des vaisseaux lymphatiques chez les embryons RAMP2^{-/-} montre la présence de jonctions intactes, fermes mais fines, avec des cellules endothéliales en apoptose. Les auteurs démontrent aussi que l'AM stimule la prolifération des cellules endothéliales lymphatiques *in vitro*, via le CRLR et le RAMP2, faisant de l'AM un nouveau facteur de croissance lymphangiogénique. Ces résultats sont confirmés par l'obtention d'un phénotype similaire chez les souris dont le gène du CRLR a été délété.

Par contre, le groupe de Ichikawa-Shindo et al. (5) aboutit à des conclusions différentes quant au rôle de l'AM. Les auteurs mettent en évidence l'expression de RAMP2 au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins en développement et décrivent un œdème général, une létalité en milieu de gestation et une hémorragie occasionnelle chez les animaux déficients en RAMP2. L'analyse histologique des embryons RAMP2^{-/-} montre que les vaisseaux artériels sont caractérisés par une importante réduction du recouvrement par les cellules musculaires lisses péricytaires et par l'absence de cohésion avec les cellules endothéliales. L'expression de RAMP2 provoque une diminution importante des gènes codant pour les molécules d'adhésion. Ces résultats confirment les études menées *in vitro*, lesquels suggèrent que l'activation de la voie de transduction induite par l'AM réduit la perméabilité en favorisant les jonctions intercellulaires.

En conclusion, plus que de façon discordante, les auteurs démontrent de façon complémentaire que les embryons qui ne possèdent pas un système de transduction activé par l'AM, meurent suite à l'instabilité et à la fragilité des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Ces résultats indiquent que l'AM joue un rôle pivot dans la mise en place d'une vascularisation tant sanguine que lymphatique, stable et fonctionnelle, nécessaire au développement embryonnaire. Étrangement, la conclusion de ces travaux est en accord avec les principes décrits dès 1896 par Starling (6) faisant jouer un rôle complémentaire à la vascularisation sanguine (pression hydrostatique) et à la vascularisation lymphatique (pression osmotique).

Le rôle moléculaire joué par l'AM et ses récepteurs CRLR, RAMP2, met en évidence une forte connexion moléculaire dans le développement physiologique embryonnaire des vascularisations sanguines et lymphatiques. Il est fort intéressant de mentionner que ces résultats obtenus au cours de l'embryogenèse, rappellent exactement le rôle de l'AM et l'implication de son récepteur CRLR/RAMP2 dans les différentes étapes de l'angiogenèse tumorale post hypoxique (7). Ce processus aboutit au développement d'une vascularisation stabilisée et fonctionnelle nécessaire à la croissance tumorale (8, 9), faisant de l'AM et de ses récepteurs des cibles potentielles des thérapies ciblées antitumorales.

1. Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007;8: 464-478.
2. Caron KM, Smithies O. Extreme hydrops fetalis and cardiovascular abnormalities in mice lacking a functional Adrenomedullin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;98:615-619.
3. Shindo T et al. Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. *Circulation.* 2001;104:1964-1971.
4. Fritz-Six KL, Dunworth WP, Li M et al. Adrenomedullin signaling is necessary for murine lymphatic vascular development. *J. Clin. Invest.* 2008;118: 40-50.
5. Ishikawa-Shindo Y et al. The GPCR modulator protein RAMP2 is essential for angiogenesis and vascular integrity. *J. Clin. Invest.* 2008;118: 29-39.
6. Starling EH. On the absorption of fluids from connective tissue spaces. *J. Physiol. Lond.* 1896;19:312-326.

7. Sauze-Fernandez S., Delfino C., Mabrouk K. et al. Effects of Adrenomedullin on Endothelial Cells in the multistep process of angiogenesis: involvement of CRLR/RAMP2 and CRLR/RAMP3 receptors. *International Journal of Cancer*. 2004;108:797-804.
8. Ouafik L'H., Sauze S., Boudouresque F et al. Neutralization of adrenomedullin inhibits the growth of human glioblasma. Cell lines in vitro and supresses tumor xenograft growth in vivo. *Am. J. Pathology*. 2002;160:1279-1292.
9. Nikitenko L.L., Fox S.B., Kehoe S., et al. Adrenomedullin and tumour angiogenesis. *Br J Cancer*. 2006; 94: 1-7.